

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS EM CÃES E
GATOS**

PORTO ALEGRE

2014/1

RAFAELLA AMARANTE SILVA

**ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS EM CÃES E
GATOS**

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: Marcelo de Lacerda Grillo

PORTO ALEGRE

2014/1

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à Deus, que me deu luz e a força necessária para não desistir nos momentos difíceis.

À minha filha Alexandra, por dar razão à minha vida, me despertar sorrisos todos os dias e ser a minha principal motivação.

Aos meus pais, Heitor e Liliana, pelo amor, apoio, e por terem feito tudo o que foi possível pela minha educação. Devo tudo a vocês.

Ao meu querido professor e orientador, Marcelo Grillo, que além de ter sido um grande mestre, foi sempre uma pessoa tão gentil e acessível.

A todos os meus professores, que contribuíram na minha busca pelo conhecimento.

E, finalmente, aos amigos que fiz na faculdade, em especial Silvana, Patrícia, Marina e Carina, pelo apoio, amizade e por tornarem minha rotina acadêmica mais leve.

RESUMO

A diabetes mellitus é uma patologia caracterizada por uma desordem que acomete as células beta pancreáticas acarretando uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, podendo haver resistência à insulina pelos tecidos. A diabetes pode ser classificada em três tipos: diabetes mellitus insulino-dependente ou tipo 1, que é a forma mais comum em cães; diabetes mellitus não-insulino dependente, mais comum em gatos, e a diabetes mellitus tipo 3 ou secundária, que é resultante de doenças primárias e outras causas de resistência à insulina. Os principais sinais clínicos incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Outros sinais podem estar presentes, dependendo da cronicidade e gravidade do quadro, como no caso da cetoacidose diabética. É de grande importância um diagnóstico completo, incluindo exames laboratoriais e verificação da presença de fatores de risco e doenças concomitantes. O tratamento adequado dependerá da espécie e tipo de diabetes. Insulinoterapia, dieta adequada, exercício e monitoração doméstica adequada pelos proprietários são alguns dos fatores que determinam o sucesso do tratamento e um bom prognóstico aos pacientes.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus. Glicemia. Insulina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a condition characterized by a disorder that affects the pancreatic beta cells resulting in an absolute or relative deficiency of insulin, and insulin resistance may occur. Diabetes can be classified into three types: insulin-dependent diabetes mellitus or type 1, which is the most common in dogs; non-insulin dependent diabetes mellitus or type 2, the most common in cats and the type 3 or secondary diabetes mellitus, which results of primary diseases and other causes of insulin resistance. The main clinical signs of diabetes include polyuria , polydipsia , polyphagia and weight loss. Other signs may be present, depending on the chronicity and severity of the condition, as in the case of diabetic ketoacidosis. A complete diagnosis is very important, including laboratory testing and verifying the presence of risk factors and diseases. An appropriate treatment will depend on the species of the patient and type of diabetes. Insulin therapy, proper diet, exercise and proper domestic monitoring by the owners are some of the factors that determine the success of treatment and a good prognosis for the patients.

Keywords: Diabetes Mellitus. Glycemia. Insulin.

LISTA DE ABREVIACOES

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BID	Duas vezes ao dia
CAD	Cetoacidose diabética
CO ₂	Dióxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
DMID	Diabetes mellitus insulino dependente
DMNID	Diabetes mellitus não insulino dependente
ECG	Eletrocardiograma
FAS	Fosfatase alcalina sérica
GH	Hormônio do crescimento
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IM	Intramuscular
IRA	Insuficiência renal aguda
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
mEq	Miliequivalente
mEq/l	Miliequivalente por litro
mg	Miligramma
mg/dl	Miligramas por decilitro
mmHg	Miligramas de mercúrio
mmol	Milimole
ml/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
p. ex.	Por exemplo
pmol/l	Picomole por litro
SC	Subcutânea
T4	Tiroxina total
UI/ kg	Unidades internacionais por quilo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	A FUNÇÃO DA INSULINA	9
3	TIPOS DE DIABETES MELLITUS	10
3.1	DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE (DMID).....	10
3.2	DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE (DMNID).....	10
3.3	DIABETES MELLITUS TIPO 3 OU SECUNDÁRIO.....	11
4	FISIOPATOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS	12
5	DIABETES MELLITUS CANINA	14
5.1	PREDISPOSIÇÃO E FATORES DE RISCO	14
5.2	COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DM EM CÃES.....	15
5.2.1	Catarata	15
5.2.2	Uveíte	16
5.2.3	Hipertensão sistêmica	16
6	DIABETES MELLITUS FELINA	17
6.1	FATORES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DIABETES EM FELINOS.....	18
6.1.1	Obesidade e inatividade física	18
6.1.2	Idade	18
6.1.3	Sexo e castração	18
6.1.4	Raça	19
6.1.5	Amiloidose	19
6.1.6	Toxicidade da glicose	19
6.2	COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DIABETES MELLITUS FELINA	19
6.2.1	Neuropatia diabética	20
7	DIAGNÓSTICO	21
7.1	EXAMES COMPLEMENTARES	21
7.1.1	Hemograma	21
7.1.2	Frutosaminas	22
7.1.3	Testes de função hepática	22
7.1.4	Colesterol e Triglicerídeos	23
7.1.5	Corpos cetônicos	23
7.1.6	Eletrólitos	23

7.1.7	Testes de função renal	23
7.1.8	Urinalise	23
7.1.9	T4	23
7.1.10	Ultrassonografia abdominal	24
7.1.11	Enzimas pancreáticas	24
8	TRATAMENTO E MONITORAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO	25
8.1	MONITORAMENTO DA GLICEMIA	25
8.2	MONITORAMENTO DA GLICOSÚRIA.....	26
8.3	INSULINOTERAPIA.....	26
8.3.1	Protocolo de insulinoterapia para cães	27
8.3.2	Protocolo de insulinoterapia para gatos	28
8.3.3	Complicações da insulinoterapia	28
8.3.3.1	Hipoglicemia	28
8.3.3.2	Fenômeno de Somogyi	29
8.3.3.3	Recorrência de sinais clínicos.....	29
8.3.4	Tratamento nos pacientes caninos	30
8.3.5	Tratamento nos pacientes felinos	30
8.3.5.1	Hipoglicemiantes orais	31
8.4	MANEJOS NUTRICIONAL E CONTROLE DE PESO.....	32
9	CETOACIDOSE DIABÉTICA	35
9.1	TRATAMENTO DA CETOACIDOSE	35
9.1	FLUIDOTERAPIA.....	35
9.2	INSULINOTERAPIA.....	36
9.3	SUPLEMENTAÇÃO DE POTÁSSIO	36
9.4	SUPLEMENTAÇÃO DE FOSFATO	36
9.5	SUPLEMENTAÇÃO COM BICARBONATO	37
9.6	ALIMENTAÇÃO	38
10	PROGNÓSTICO	39
11	PROFILAXIA	40
12	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é o distúrbio endócrino mais comumente observado na clínica de pequenos animais. Consiste em uma desordem pancreática endócrina em que as células beta, produtoras do hormônio insulina, por alguma razão deixam de secretá-lo ou diminuem sua secreção, ou ainda ocorre a chamada resistência periférica à insulina (VEIGA, 2005).

Cerca de 1 em cada 60 cães e 1 em cada 300 gatos desenvolvem diabetes e, estes números vem crescendo a cada ano. O aumento da prevalência vem aumentando principalmente nos gatos provavelmente em consequência da alimentação, em que são utilizados carboidratos para animais carnívoros, o que requer maior produção de insulina pelo pâncreas (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA; 2010)

Este trabalho tem como propósito fazer uma revisão bibliográfica sobre a doença endócrina mais diagnosticada na clínica de cães e gatos, focando nos principais aspectos clínicos e patológicos e destacando as diferenças no seu desenvolvimento entre as espécies canina e felina.

2 A FUNÇÃO DA INSULINA

“A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido e é essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular.” (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002, p. 419).

A insulina compõe-se de 51 aminoácidos que estão distribuídos em duas cadeias polipeptídicas denominadas A e B, as quais estão ligadas por pontes dissulfeto. (CHAMP & HARVEY, 1997).

Esse hormônio possui uma participação importantíssima no metabolismo dos carboidratos, como a facilitação da utilização da glicose, através da glicólise, desencadeamento da produção de reservas de glicogênio (no fígado, tecido adiposo e musculatura esquelética) e redução no processo de gliconeogênese. Além disso, a insulina promove a redução das enzimas hepáticas que estão envolvidas na conversão de aminoácidos em glicose (CUNNINGHAM & KLEIN, 2008). A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

O principal fator envolvido no controle de secreção da insulina é a concentração sérica de glicose. Elevadas concentrações de glicose desencadeiam a síntese e a liberação de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas (CUNNINGHAM & KLEIN, 2008).

A síntese e liberação de insulina são reduzidas quando há escassez de combustíveis da dieta e também em situações de trauma. Estes efeitos são resultantes principalmente da ação da epinefrina, que é secretada pela porção medular da glândula adrenal como resposta ao estresse, exercício extremo e trauma (CHAMP & HARVEY, 1997).

3 TIPOS DE DIABETES MELLITUS

Segundo Corrêa, González e Silva (2010), existem pelo menos dois tipos de diabetes que são definidas de acordo com a resposta de insulina à administração da glicose.

3.1 DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE (DMID)

Equivalente à diabetes mellitus tipo 1 em humanos. Neste tipo de diabetes são observados baixos níveis de insulina sanguínea (até 36 pmol/l), com falta de resposta de insulina à administração de glicose (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA; 2010)

A DMID caracteriza-se por uma deficiência absoluta de insulina que é causada por um ataque auto-imune maciço às células beta pancreáticas. Para ocorrer essa destruição é requerido um estímulo ambiental (p. ex, uma infecção), e um componente genético que permite às células serem reconhecidas como estranhas. Há uma infiltração de linfócitos-T ativadas nas ilhotas de Langerhans do pâncreas, o que leva a uma condição denominada de insulite (CHAMP & HARVEY, 1997).

O conceito de desenvolvimento da DMID é dividido em seis estágios, e o primeiro é a susceptibilidade genética. O segundo estágio envolve um evento desencadeador que leva à autoimunidade das células beta. O terceiro estágio é o período da autoimunidade ativa, mas é mantida a secreção normal da insulina.

Durante o quarto estágio as anormalidades imunológicas persistem, mas a secreção de insulina estimulada pela glicose se perde progressivamente, a despeito da manutenção da euglicemia. O diabetes evidente desenvolve-se no quinto estágio, embora alguma secreção residual de insulina permaneça. O último estágio se caracteriza pela completa destruição das células beta (NELSON, 1992).

3.2 DIABETES MELLIUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE (DMNID)

Equivale à diabetes mellitus tipo II em humanos. Nesse caso são observados níveis de insulina normais (36-143 pmol/l), ou até acima do normal, porém sem resposta de insulina à administração de glicose (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA; 2010)

Acredita-se que as alterações metabólicas observadas na DMNID sejam devidas a uma combinação de dois fatores: células beta disfuncionais e resistência à insulina. O pâncreas retém uma capacidade funcional das células beta, o que resulta em níveis de insulina que

variam de abaixo do normal a acima do normal. Em todos os casos, entretanto, a célula beta é disfuncional porque falha em secretar insulina suficiente para corrigir a hipoglicemia (CHAMP & HARVEY, 1997).

Ocorre resistência à insulina quando os tecidos falham em responder normalmente à insulina. No DMNID essa resistência pode ocorrer por uma série de defeitos na transdução de sinais, variando de insulina ou receptores de insulina anormais a defeitos nos transportadores de glicose (CHAMP & HARVEY, 1997).

3.3 DIABETES MELLITUS TIPO 3 OU SECUNDÁRIO

Segundo Nascimento et. al. (2008), existe ainda um terceiro tipo de DM, que é resultante de doenças primárias (hiperadrenocorticismo, estro, acromegalia) ou terapias com drogas, relatadas tanto em cães como em gatos. Barros (2006) acrescenta que se trata de um tipo de diabetes que se caracteriza por ser transitório, subclínico e induzido por uma variedade de fatores, entre os quais estão pancreatite, medicamentos glicocorticóides e gestação.

Para Zoran (2005), as causas mais comuns de resistência à insulina em cães são apresentadas nesta ordem: hiperadrenocorticismo ou esteróides exógenos, infecção bacteriana, hipotireoidismo, e diestro.

Rand (2007) afirma que a causa mais frequente de DM tipo 3 em gatos é o adenocarcinoma de pâncreas, sendo responsável por até 19% da diabetes felina. Hiperadrenocorticismo e tumores produtores de hormônio do crescimento resultando em acromegalia são causas raras de ocorrência natural de resistência à insulina. Em alguns gatos, o desenvolvimento de diabetes é associado com a administração iatrogênica de acetato de megestrol ou esteróides de ação prolongada. A pancreatite é um achado histológico comum em gatos diabéticos, mas não está esclarecido se é uma causa ou uma consequência da diabetes. Caney (2013), no entanto, afirma que a pancreatite é uma importante causa potencial e um fator complicador nos casos de diabetes mellitus. Também pode ser um fator complicador no manejo de gatos diabéticos por exacerbar ou induzir resistência periférica à insulina, especialmente em momentos de inflamação intensificada.

4 FISIOPATOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS

Uma deficiência relativa ou absoluta de insulina gera uma diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos pelos tecidos periféricos, como o fígado, músculos e adipócitos. A primeira reação do organismo diante desta alteração é a elevação nos níveis sanguíneos de glicose, ao mesmo tempo em que ocorre um débito energético em praticamente todo organismo, já que a glicose, principal fonte de energia do organismo, permanece no líquido extracelular. Rotas metabólicas de gliconeogênese são estimuladas por essas alterações, como uma tentativa de manter o aporte de energia celular. A presença de glicose no líquido intersticial aos poucos supera a capacidade de reabsorção tubular nos rins, surgindo a glicosúria. A glicosúria gera uma diurese osmótica, causando poliúria. A glicosúria também representa perda calórica e, associado à diminuição do metabolismo tecidual periférico da glicose ingerida, já que a glicose permanecerá incapaz de penetrar no espaço intracelular, resulta na perda de peso, pois a baixa capacidade de utilização periférica de glicose induz a um estado catabólico. A falta de utilização da glicose aliada ao catabolismo muscular e oxidação das reservas de lipídios do organismo geram metabólitos como corpos cetônicos, que elevam seus níveis no sangue acarretando a queda do pH, levando à cetoacidose diabética. (NELSON, 1992; VEIGA, 2005).

Apesar de o organismo necessitar de energia, ela é perdida na urina. E, associado a este fator, a falta de energia celular ativa mecanismos hipotalâmicos, estimulando o centro da fome. (VEIGA, 2005). A capacidade da glicose em penetrar nas células do centro da saciedade, localizado na região ventromedial do hipotálamo, é influenciada pela insulina. No DM com ausência relativa ou absoluta de insulina, a glicose não penetra nessas células, o centro da saciedade não é inibido. É quando há o desenvolvimento da polifagia. (NELSON, 1992).

Seja qual for osmolalidade do líquido intersticial há a perda hídrica, com desidratação inicial. Porém, a capacidade hipotalâmica ainda se conserva, e quando os osmo-receptores detectam o aumento de eletrólitos, principalmente sódio no plasma, ativam mecanismos de regulação do conteúdo hídrico do organismo, estimulando o centro da sede, fazendo surgir a polidipsia compensatória (VEIGA, 2005).

Animais com manifestação clínica de DM apresentam poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. Alguns apresentam sinais sistêmicos devido à cetoacidose diabética (CAD), tais como anorexia, vômitos e desidratação. Outros sinais podem incluir fraqueza, letargia,

falta de condição corporal, catarata (em cães), e diminuição da capacidade de salto e marcha anormal nos gatos (RUCINSKY et al., 2010).

Cães e gatos que estão na fase inicial de desenvolvimento de DM são classificados como diabéticos subclínicos. Esses animais muitas vezes parecem saudáveis, têm um peso estável, e geralmente são identificados quando exames laboratoriais de rotina são realizados por outras razões. A diabetes subclínica só pode ser diagnosticada após ser descartada a hipótese de hiperglicemia de estresse e a hiperglicemia persistir mesmo após os distúrbios de resistência à insulina terem sido identificados e corrigidos (RUCINSKY et al., 2010).

Os sinais clínicos de poliúria e polidipsia não se desenvolvem até a glicemia exceder uma concentração superior ao limiar tubular renal de derrame de glicose para a urina. Em cães e gatos, glicosúria geralmente se desenvolve quando a concentração da glicose sanguínea excede aproximadamente 200 mg/dl e 250 mg/dl, respectivamente. (RUCINSKY et al., 2010). Já para Corrêa, González e Silva (2010), o limiar renal é de 280 mg/ dl em cães e 350 mg/dl em gatos.

Pacientes com DM apresentam uma resistência diminuída contra infecções crônicas ou recorrentes, como cistite supurativa, prostatite, dermatite e broncopneumonia. Esse aumento na suscetibilidade à infecção nos pacientes gera prejuízos nas funções fagocíticas, quimiotáticas, microbiocidas e de aderência dos neutrófilos. Esse prejuízo na função microbiocida pode ter uma origem metabólica por redução na produção de energia celular a partir da glicose, que pode ser corrigida com tratamento apropriado da DM. (CAPEN, 1998).

5 DIABETES MELLITUS CANINA

Os cães diabéticos geralmente apresentam DMID. Apesar da resistência à insulina poder ocorrer em cães e contribuir para o controle inadequado da doença, a diabetes sem a necessidade de insulina é rara nessa espécie. A causa da diabetes em cães não é esclarecida, mas acredita-se que a ocorrência pode ser devido a uma combinação de susceptibilidade genética, destruição das ilhotas devido à pancreatite, doença hormonal concomitante resultando em resistência à insulina (p.ex., hiperadrenocorticismo, hipersomatotropismo induzido pelo diestro), e destruição auto-imune das células beta. Apesar de os fatores que contribuem para o desenvolvimento de anticorpos contra células beta não estarem esclarecidos, drogas e agentes infecciosos são suspeitos. A esmagadora maioria (se não todos) os cães com diabetes necessitam de insulina para o controle da doença, independente da causa. (ZORAN, 2005).

Para Nelson & Couto (2010), os cães com DMID apresentam células beta com perda funcional irreversível e, para manter o controle glicêmico do estado diabético, a insulinoterapia é necessária durante toda a vida do animal.

5.1 PREDISPOSIÇÃO E FATORES DE RISCO

No momento do diagnóstico, a maioria dos cães têm entre 4 e 14 anos de idade, sendo que o pico de prevalência é entre os 7 e 9 anos. Em comparação aos machos, as fêmeas caninas são quase duas vezes mais acometidas. (NELSON & COUTO, 2010).

Segundo Corrêa, González e Silva (2010), os cães das raças Samoyedo, Lhasa Apso, Poodle, Schnauzer miniatura e Pinscher são os mais predispostos a desenvolver a doença.

Um estudo de Pöppl & González (2005) verificou que obesidade e alimentação com comida caseira podem ser fatores envolvidos no desenvolvimento de DM em cães.

Outro experimento posterior de Pöppl (2012) demonstrou que dieta desequilibrada, obesidade, abuso de petiscos e diestro são importantes fatores de risco para diabetes mellitus em cães e apesar de os fatores sedentarismo e periodontite não terem se mostrado significativos como fatores de risco, é plausível orientar cuidados quanto a esses fatores no manejo dos pacientes.

Segundo Corrêa, González e Silva (2010), a progesterona está envolvida com a resistência à insulina, pois gera um aumento na liberação de GH pelo tecido mamário. Resistência à insulina pode ocorrer em cadelas prenhes saudáveis, assim como no diestro, pois

considera-se o perfil hormonal de cadelas prenhes e no diestro praticamente idênticos. Recomenda-se a castração logo após o diagnóstico de DM pelo fato de cadelas com DM transitória em função do diestro apresentarem grandes chances de desenvolver DMID na próxima fase progesterônica do ciclo estral. Assim como a progesterona, a administração de progestágenos também tem efeitos na resistência à insulina.

Considerando que somente uma minoria das cadelas não castradas desenvolve diabetes durante o diestro na idade adulta ou senil, há a possibilidade de outros fatores de risco estarem envolvidos na determinação do início do diabetes, como a predisposição genética, a insulite imunomediada, a obesidade, a alimentação desequilibrada, os distúrbios endócrinos e a pancreatite crônica, entre outros (PÖPPL, 2012).

É improvável que o diestro isoladamente possa induzir diabetes em uma paciente saudável e sem pré-disposição genética, apesar de prejudicar o tratamento de pacientes diabéticas sob tratamento com insulina. Assim, a importância da castração é reforçada não apenas como um aspecto importante no controle da fêmea diabética, como também um mecanismo de proteção contra a ocorrência da diabetes em cadelas. (PÖPPL, 2012).

5.2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DM EM CÃES

5.2.1 Catarata

Para Corrêa, González e Silva (2010), a catarata diabética é considerada a complicação crônica da DM mais comum em cães. Foi identificada em 66% dos cães diabéticos, sendo que a maior incidência é em animais da raça Poodle e Schnauzer. A formação de catarata é rápida e bilateral, iniciando logo após o início do desequilíbrio metabólico, havendo terapia insulínica ou não.

Segundo Nelson & Couto (2010), estão sob risco de desenvolver catarata os cães diabéticos cuja doença é mal controlada e que apresentam grande flutuação na concentração plasmática de glicose.

Quase todos os cães diabéticos formarão catarata em 2 anos e meio após o diagnóstico e é necessária cirurgia para o tratamento (BROOKS, 2012).

Evidências sugerem que a enzima aldose redutase possui um papel central no desenvolvimento de cataratas diabéticas em cães e gatos. A catarata diabética é rara em gatos, e isso é explicado pelo fato de que o aparecimento da diabetes geralmente ocorre em gatos

que possuem mais de 7 anos de idade, sendo que a atividade da aldose redutase é reduzida no cristalino de gatos mais velhos (BROOKS, 2012; RICHTER, 2002).

5.2.2 Uveíte

As proteínas da lente são expostas ao sistema imune durante a formação e reabsorção da catarata, o que resulta em inflamação e uveíte. Há a possibilidade de que a uveíte em associação com catarata hipermadura em processo de reabsorção diminua o sucesso da cirurgia de catarata e deve ser tratada antes do procedimento. Os corticoesteróides oftálmicos tópicos são os medicamentos mais utilizados para o tratamento, mas a absorção sistêmica desses fármacos pode interferir no controle glicêmico e causar resistência à insulina em pacientes diabéticos, principalmente em raças *toy* e miniaturas. Existe a alternativa de administrar anti-inflamatórios tópicos como flurbiprofeno, ou ciclosporina (NELSON & COUTO, 2010).

5.2.3 Hipertensão sistêmica

A hipertensão sistêmica é uma alteração comumente encontrada em cães obesos com pressão arterial sistólica superior a 180 mm Hg (o que corresponde a 50 % dos cães diabéticos). Há uma associação entre a hipertensão e a duração da diabetes. Cães com maior duração da doença apresentam aumento na relação albumina-creatinina na urina, e geralmente a pressão diastólica e pressão sanguínea média estão aumentadas. Distúrbio no metabolismo de lipídios é um possível mecanismo envolvido no desenvolvimento de hipertensão em cães. (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA; 2010)

6 DIABETES MELLITUS FELINA

Os gatos são uma das poucas espécies que desenvolvem uma forma de diabetes mellitus que é clinicamente e histologicamente semelhante à diabetes mellitus tipo 2 humana. Baseado na evidência histológica, a DMNID resulta de uma extensa deposição amilóide e a posterior degeneração das células beta, diferentemente da destruição autoimune das células beta pancreáticas associadas com DMID (LUTZ, 1995).

A maioria dos gatos com DM apresentam uma forma da doença caracterizada por inadequada capacidade secretora de insulina, resultando em deficiência relativa ou absoluta de insulina e graus variáveis de resistência à insulina. Apesar de os gatos saudáveis poderem apresentar vários níveis de sensibilidade à insulina, a maioria dos gatos diabéticos são aproximadamente seis vezes menos sensíveis à insulina do que os gatos saudáveis (CHURCH, 2006).

A presença de fatores de resistência à insulina e sua gravidade e reversibilidade são os principais determinantes da necessidade de insulina em gatos. Sendo assim, a classificação de gatos diabéticos em DMID, DMNID ou diabéticos transitórios pode ser muito difícil, frequentemente confusa, e comumente errônea, pois alguns gatos parecem não necessitar de insulina inicialmente, e depois evoluem para a dependência de insulina mais tarde. Outros gatos ficam alternando entre a dependência e não dependência de insulina, conforme a gravidade da insuficiência da função das células beta, resistência à insulina e outros fatores que aumentam e diminuem. Essas mudanças ocorrem pela grande variação que ocorre nesses três aspectos que são importantes na determinação do estado diabético em gatos:

- a) A degeneração das ilhotas pode ser bastante variável;
- b) A capacidade do pâncreas para segregar insulina depende do grau de degeneração das ilhotas (que pode alterar com o tempo); e
- c) A capacidade de resposta dos tecidos periféricos à insulina, que varia devido a vários fatores de resistência e doenças concomitantes.

Cada uma destas diferentes variáveis podem afetar a necessidade e a dose de insulina, assim como a facilidade no manejo dos pacientes (ZORAN, 2005).

6.1 FATORES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DIABETES EM FELINOS

6.1.1 Obesidade e inatividade física

A obesidade é um achado comum em felinos diabéticos e é um fator que contribui para a resistência à insulina presente na diabetes tipo 2 (LUTZ,1995). De modo semelhante aos seres humanos, o estilo de vida de muitos gatos domésticos vem se alterando e a inatividade e obesidade aumentando em gatos urbanos. Gatos criados exclusivamente no interior das casas são geralmente menos ativos do que os gatos domésticos criados ao ar livre, e muito menos ativos do que os gatos selvagens, que precisam caçar para obter todo o alimento e defender o território. A falta de atividade física é prejudicial para a ação da insulina, e aumenta o nível de resistência à insulina determinada geneticamente. Gatos pouco ativos fisicamente e gatos criados exclusivamente em interiores possuem risco aumentado de desenvolver diabetes. (RAND, 2007).

Appleton et al. (2001) verificaram que o desenvolvimento da obesidade em felinos foi acompanhado por um aumento de 52% na resistência tecidual à insulina e uma redução na efetividade da glicose. Isso muitas vezes dificulta a avaliação clínica, já que não se sabe se o felino é insulino dependente ou não.

6.1.2 Idade

Para Herrtage, (2009), a idade foi identificada como o fator de risco isolado mais importante. Nelson & Couto (2010) afirmam que a maioria dos gatos diabéticos possuem mais de 9 anos de idade, sendo que a média é de 10 anos, embora a doença possa ser diagnosticada em animais de qualquer idade.

6.1.3 Sexo e castração

Gatos castrados tem um risco quase 2 vezes maior em desenvolver DM e gatos machos possuem um risco aumentado em 1,5 vezes. (HERRTAGE, 2009).

6.1.4 Raça

É um fator de risco reconhecido nos felinos. A incidência de diabetes é bastante representativa em gatos birmaneses no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia. Em algumas famílias birmanesas, mais de 10% das crias são afetadas. (RAND, 2007).

6.1.5 Amiloidose

A deposição da proteína amiloide (ou amiloidose) nas ilhotas pancreáticas ocorre em quase todos os gatos diabéticos e em mais de 90% dos seres humanos com diabetes mellitus tipo 2, sendo a semelhança mais marcante com a diabetes humana. Amiloidose em seres humanos e gatos é derivada do polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP, ou amilina), que é um hormônio produzido e secretado juntamente com a insulina pelas células beta do pâncreas. O IAPP é produzido normalmente por todos os gatos e seres humanos, o que sugere que outros fatores devem estar presentes para explicar o desenvolvimento da amiloidose. Evidências apoiam o conceito de que a amiloidose é causada por um estímulo cronicamente aumentado nas células beta para secretar IAPP e insulina, como por exemplo, na resistência à insulina periférica, tal como ocorre na obesidade crônica, resulta em aumento de secreção de IAPP e insulina (O'BRIEN, 2002; RAND, 2007).

6.1.6 Toxicidade da glicose

O fenômeno denominado toxicidade da glicose provoca redução na secreção de insulina quando ocorre glicemia persistente. Existem evidências de que a supressão da secreção de insulina é funcional e inicialmente reversível, e não está associada a lesões visíveis nas células beta. Se a hipoglicemia perdurar por mais de 2 semanas, anormalidades histológicas tornam-se evidentes, ocorrendo deposição de glicogênio e morte celular. O grau e a duração da hipoglicemia determinam a gravidade dos efeitos da toxicidade da glicose (RAND, 2007).

6.2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DIABETES MELLITUS FELINA

Complicações crônicas resultantes da DM ou do seu tratamento são comuns em gatos diabéticos, e as ocorrências mais comuns são a pancreatite crônica, hipoglicemia iatrogênica,

perda de peso, comportamento de grooming inadequado, resultando em pêlo seco e sem brilho, e neuropatia periférica dos membros posteriores. Os gatos diabéticos também apresentam o risco de cetoacidose (MOROUÇO, 2008).

6.2.1 Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma das complicações crônicas mais comuns em gatos com diabetes, apresentando cerca de 10% de prevalência nos diabéticos insulino-dependentes, mas é uma ocorrência incomum em cães. Os sinais clínicos incluem adoção de postura plantígrada e atrofia muscular, fraqueza dos membros posteriores e diminuição da capacidade de salto. (HERRTAGE, 2009).

A neuropatia diabética trata-se de uma polineuropatia distal em que ocorre desmielinização e remielinização segmentadas e degeneração e regeneração axonais. Além do controle do estado diabético, não existe nenhum tratamento específico para essa alteração. (NELSON E COUTO, 2010).

7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da diabetes mellitus baseia-se nos sinais clínicos condizentes, hiperglicemia persistente e glicosúria. É possível mensurar rapidamente a glicose sérica utilizando glicosímetro portátil e identificar a glicosúria com a utilização de fitas reagentes (p. ex., Bayer Multisix® 10 SG e Roche Combur10 Test®). No caso de o animal apresentar cetonúria concomitante, é estabelecido o diagnóstico de cetose diabética. Ocorrendo acidose metabólica, é estabelecido o diagnóstico de CAD (NELSON & COUTO, 2010).

Nelson (1992) afirma que é de extrema importância a realização de uma anamnese completa, mesmo nos animais que apresentam evidências de estado diabético. O clínico precisa ter ciência de qualquer fator complicador ou doença concomitante, e como a maioria dos animais acometidos por DM são mais idosos, é necessário que se avalie todos os potenciais distúrbios de qualquer paciente geriátrico.

Conforme afirma Herrtage (2009), a identificação de doença concomitante e seu tratamento desempenham um papel fundamental no manejo bem sucedido do gato diabético. Verificação do histórico, exame físico e avaliação diagnóstica completa devem ser sempre feitos nos gatos recém-diagnosticados.

Para Hoenig (2005), as mensurações de glicemia podem ser feitas tanto pelo proprietário em casa como pelo veterinário com os glicosímetros portáteis que são fornecidos por várias empresas. A medição também pode ser feita utilizando procedimentos laboratoriais, que geralmente utilizam o método da hexoquinase. Especialmente em gatos, as medições de glicose no sangue podem não ser um reflexo preciso do equilíbrio da glicose por causa da hiperglicemia de estresse. Há a necessidade de se utilizar outros testes que não sejam tão facilmente alterados pelo estresse. Segundo Crenshaw et al. (1996 apud RUCINSKY, 2010, p.216), a hiperglicemia persistente (>200mg/dl no cão e >250mg/dl no gato) é compatível com diabetes, desde que sejam descartados fatores complicadores como hiperglicemia devido ao estresse, drogas e pós-prandial (NELSON, 1992).

7.1 EXAMES COMPLEMENTARES

7.1.1 Hemograma

Em pacientes diabéticos descomplicados, geralmente o hemograma está normal.

Se o animal apresentar desidratação, uma leve policitemia pode estar presente.

Processos infecciosos ou inflamações graves (especialmente pancreatite), podem causar aumento na leucometria global. Pode existir apoio à presença de processo infeccioso como causa de leucocitose se houver presença de neutrófilos tóxicos ou degenerativos, ou ainda desvio significativo para a esquerda, no sentido de imaturidade celular (NELSON, 1992; PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005).

7.1.2 Frutosaminas

As frutosaminas são um grupo de proteínas séricas, principalmente a albumina, que foram submetidas à glicosilação na circulação. Uma concentração de frutosamina elevada indica persistente hiperglicemia nas últimas duas semanas. Alterações nos níveis de proteínas de soro ou aumento do turnover de proteínas podem afetar a acurácia do teste (LOSTE, 1999). Por exemplo, as concentrações séricas de frutosamina em gatos com hipertireoidismo são muitas vezes menor do que o esperado devido ao seu estado catabólico e pode não refletir adequadamente o estado glicêmico (REUSCH, 1999). Se hiperglicemia de estresse impede uma mensuração acurada da glicemia em um gato, a concentração sérica de frutosamina pode ser um instrumento útil de monitoramento. Uma concentração baixa sugere dose excessiva de insulina, provavelmente devido ao aparecimento de remissão diabética. Níveis elevados em ambas as espécies indicam diabetes mal controlada, mas não indicam a causa. De fato, alguns pacientes que recebem muita insulina têm altos níveis de frutosamina devido ao efeito Somogyi (COOK, 2012). Para Veiga (2005), a medição de frutosaminas é um teste importante principalmente para felinos, já que não sofre alterações induzidas pelo estresse.

7.1.3 Testes de função hepática

A avaliação das enzimas ALT, AST, FAS, entre outras, auxilia a estabelecer a presença de dano hepático causado pelo metabolismo alterado presente na diabetes mellitus (VEIGA, 2005). É comum as concentrações dessas enzimas estarem aumentadas em pacientes diabéticos. As anormalidades nas enzimas hepáticas são principalmente resultantes da lipidose hepática comum em animais diabéticos e que é causada pela mobilização periférica de gorduras (NELSON, 1992).

7.1.4 Colesterol e Triglicerídeos

Auxiliam a detectar dislipidemias que são comuns em pacientes diabéticos. (VEIGA, 2005).

7.1.5 Corpos cetônicos

A cetoacidose diabética pode levar o paciente à morte se não tratada de forma emergencial. A detecção da sua elevação no sangue é essencial para avaliar o grau da enfermidade, além de ser um suporte para o prognóstico e tratamento. (VEIGA, 2005).

7.1.6 Eletrólitos

A diabetes causa um desbalanço hidroeletrólítico. A acidose que ocorre em graus avançados leva ao deslocamento de potássio para o espaço extracelular, levando à hipercalemia. (VEIGA, 2005).

7.1.7 Testes de função renal

A desidratação e a redução do pH podem levar à azotemia pré-renal. Para se avaliar o quadro clínico, a mensuração de ureia e creatinina séricas é fundamental. (VEIGA, 2005).

7.1.8 Urinálise

A urinálise revelará a presença de glicose e pode revelar a presença de proteínas, corpos cetônicos e bactérias. Aconselha-se a realizar sempre urinocultura em animais com glicosúria, uma vez que é comum a presença de infecção. (RUCINSKY et al.,2010).

7.1.9 T4

No caso de haver suspeita de distúrbio da tireoide em cães, é melhor que os testes para tireoide sejam realizados após a estabilização da diabetes por causa da semelhança com a síndrome do eutireoideo enfermo. Devem ser testados para hipertireoidismo todos os gatos com mais de 7 anos de idade apresentando perda de peso e polifagia, pois diabetes e

hipertireoidismo podem ocorrer simultaneamente e causam sinais clínicos semelhantes. (RUCINSKY et al.,2010).

7.1.10 Ultrassonografia abdominal

É muito importante a realização de uma ultrassonografia abdominal em qualquer paciente diabético recentemente diagnosticado, pois trata-se de um bom recurso para verificar se há pancreatite, alterações hepáticas, alterações no trato urinário (cistites e pielonefrites), piometrite nas fêmeas inteiras e alterações hepáticas (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA; 2010)

7.1.11 Enzimas pancreáticas

Corrêa, González e Silva (2010) ressaltam a importância de se realizar a mensuração da atividade das enzimas lipase sérica ou tripsina sérica, devido ao alto índice de pancreatite nos cães diabéticos.

8 TRATAMENTO E MONITORAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO

O sucesso no manejo de pacientes diabéticos é definido pela manutenção de um peso corporal estável e atenuação dos sinais clínicos, tais como sede excessiva, micção, e a fome, juntamente com a prevenção de cetose ou hipoglicemia (COOK, 2012).

Em ambas as espécies, o principal apoio ao tratamento da DM clínica é a insulina, juntamente com alteração da dieta. Para cães e gatos com apresentação subclínica da doença, entretanto, a insulino-terapia não é indicada a menos que a hiperglicemia se agrave e seja observada glicosúria (RUCINSKY et al., 2010).

8.1 MONITORAMENTO DA GLICEMIA

As curvas de glicose são mensurações de glicose feitas em intervalos frequentes, usadas comumente para avaliar o desempenho da terapia com insulina. Essas medições são confiáveis em alguns, mas não em todos os animais. Em gatos, especialmente, a hiperglicemia induzida pelo estresse pode alterar os valores e levar a uma interpretação errônea dos resultados (HOENIG, 2005).

Antigamente os pacientes eram internados para a realização de uma curva de glicose na clínica ou hospital veterinário, sendo que era necessário fazer uma punção venosa para a coleta de amostras. As medições têm algumas limitações no ambiente hospitalar, incluindo anorexia ou hiporexia devido à ansiedade, perturbação de rotinas normais de exercício, e o efeito do estresse sobre os valores da glicose sanguínea nos felinos. Também existem as inconveniências e despesas dessas visitas para os proprietários dos pacientes, que acaba muitas vezes adiando as avaliações dos animais para evitar esses problemas. Atualmente, os glicosímetros portáteis exigem amostras de sangue muito menores (normalmente uma gota é suficiente), e os donos são agora capazes de coletar um volume adequado de sangue capilar usando uma lanceta ou uma pequena agulha. Estudos confirmaram que as concentrações de glicose sanguínea obtidos deste modo são comparáveis aos valores dos padrões venosos. (THOMPSON et al., 2002).

Um estudo concluiu que o glicosímetro digital portátil modelo *One Touch – Profile* tipo *Lifescan* da Jonhson & Jonhson Company® é eficiente para determinação da glicemia no sangue de cães e é recomendada a sua utilização. (SERÔDIO, 2008).

Morouço (2008) concluiu em suas observações que a técnica em que se punciona a veia marginal auricular diminui a necessidade de contenção física durante a coleta da amostra

sanguínea de gatos, minimizando assim o desconforto e estresse dos animais. A utilização dessa técnica exige apenas a contenção necessária para que o gato seja mantido em estação, permitindo ao animal permanecer em decúbito esternal.

Cook (2012) ressalta que há uma variação significativa na rotina diária de mensuração da glicose sanguínea, mesmo quando existe um bom controle com relação à dieta, exercício e estimulação externa. Isso ocorre devido às variações sutis na absorção de insulina ou alterações pela secreção de hormônios contrarreguladores, como o cortisol. Sendo assim, os dados coletados em uma curva de glicose nunca devem ser considerados isoladamente de outras informações clínicas, tais como sede, micção, e peso corporal.

8.2 MONITORAMENTO DA GLICOSÚRIA

É necessária a compreensão de que a medição de glicose na urina não espelha a concentração de glicose daquele exato momento, e sim ao longo de um tempo prolongado. O teste apresenta-se como negativo para animais saudáveis. As penicilinas, cefalosporinas, ácido ascórbico e salicilatos estão entre os medicamentos que interferem no resultado dos testes (HOENIG, 2005).

Tiras de teste que mudam de cor baseadas na quantidade de glicose são disponibilizadas por várias empresas para medir a glicosúria. A urina é facilmente coletada para teste nos cães, no entanto é difícil nos gatos. Um copo conectado por um fio pode ser útil para a coleta de urina em cães. Para gatos, pode-se fazer a tentativa de manter a caixa de excrementos sem areia (ou outro material), embora alguns gatos se recusem a urinar. Também sugere-se substituir o material absorvente da caixa por um não absorvente. Foram desenvolvidos mais recentemente indicadores de glicose que podem ser misturados com o material absorvente normal da caixa e mudam de cor de acordo com a concentração de glicose na urina (HOENIG, 2005). Controlar a concentração urinária é útil, porém não é recomendado como método único na monitoração do tratamento. (HOENIG, 2002).

8.3 INSULINOTERAPIA

Segundo Nelson & Couto (2010), os tipos de insulina normalmente utilizados no tratamento doméstico de cães e gatos diabéticos são os seguintes:

- NPH: é a insulina recombinante humana, que possui ação intermediária;
- Lenta: trata-se de uma insulina suína purificada, com ação intermediária;

- PZI: é uma insulina bovina/suína, sua ação é prolongada;
- Glargina: é um análogo da insulina, com ação lenta.

As preparações de insulina NPH e PZI contém protamina, uma proteína de peixe, e zinco para o retardo da absorção e prolongamento da duração do efeito da insulina. A família lenta das insulinas baseia-se em alterações no conteúdo de zinco e das dimensões dos cristais de zinco-insulina, para a alteração da velocidade de absorção do local subcutâneo de deposição. Quanto maiores os cristais, menor a velocidade de absorção e mais prolongada a duração do efeito. As lentas não contém protamina .(NELSON, 1997).

A glargina é uma insulina sintética de ação lenta que forma microprecipitados no local da injeção a partir do qual vão sendo liberadas pequenas quantidades de insulina. Para a maioria dos endocrinologistas a glargina tornou-se a insulina de eleição para gatos por demonstrar uma taxa mais elevada de remissão da diabetes quando administrada em combinação com uma dieta com baixa quantidade de carboidratos (HERRTAGE, 2009), apesar de não ser considerada como uma primeira opção para tratamento de cães (CORRÊA; GONZÁLEZ; SILVA, 2010). Já Nelson & Couto (2010) afirmam que a glargina pode funcionar bem em alguns gatos e não funcionar bem em outros.

Um bom controle glicêmico em gatos também pode ser alcançado com PZI ou insulina lenta. Deve-se evitar a insulina NPH, uma vez que sua meia-vida é curta em gatos (HERRTAGE, 2009).

8.3.1 Protocolo de insulioterapia para cães

Para Corrêa, González e Silva (2010) e Nelson & Couto (2010), as insulinas de eleição para o tratamento inicial de cães são a NPH e a lenta. São utilizadas porque previnem a ocorrência de anticorpos insulínicos.

O protocolo a seguir é sugerido por Crivellenti (2012): insulina lenta ou NPH, na dose de 0,25 - 2,2 UI/kg, via SC, BID. A dose total só deve ser administrada após as refeições e metade da dose no caso de o animal não se alimentar normalmente.

Segundo Corrêa, González e Silva (2010), a administração de insulina realizada duas vezes ao dia facilita o controle glicêmico e reduz as chances de ocorrer problemas como hipoglicemia e efeito Somogyi. As Insulinas de longa ação possuem picos de ação bastante variáveis, por isso tem uma utilidade menor no tratamento. Crivellenti (2012) ressalta que a insulioterapia tem o objetivo de manter a glicemia entre 100 e 250 mg/dl.

Se a mensuração da glicose estiver na faixa de 150-250 mg/ml no animal em jejum ou 1h após a administração da insulina, o paciente pode ser considerado como bem controlado. É necessária a realização de curva glicêmica nas seguintes situações: persistência dos sinais clínicos, ocorrência de hipoglicemia (reconhecida pelos sinais) ou hiperglicemia >300 mg/dl nas primeiras horas da manhã (CRIVELLENTI, 2012).

8.3.2 Protocolo de insulino terapia para gatos

Um controle glicêmico bem sucedido logo após o diagnóstico está associado com aumento da probabilidade de remissão da doença e deve ser o objetivo da terapêutica com insulina. (MARSHALL, 2009).

Para gatos, seja qual for o tipo de insulina escolhido, a insulina deve ser administrada duas vezes por dia, desde o início da terapia (HERRTAGE,2009).

Protocolo sugerido por Crivelenti (2012): glargina (Lantus®, Sanofi Aventis), na dose de 0,5 UI/kg, via SC, BID ou insulina suína altamente purificada (Caninsulin, Intervet, Deutschland) na dose de 0,25 - 0,5 UI/kg.

Curvas glicêmicas e glicemia pré-insulina devem ser sempre realizadas para avaliar a dosagem da insulina (especialmente para insulina glargina) e no pico de ação da insulina. É importante avaliar também a ingestão hídrica e a glicosúria em 3,7, 15 e a cada 30 dias após o início do tratamento com insulina (CRIVELLENTI, 2012).

8.3.3 Complicações da insulino terapia

8.3.3.1 Hipoglicemia

Trata-se de uma complicação comum na terapia insulínica. Há maior propensão em ocorrer sinais de hipoglicemia após um grande e súbito aumento na dose de insulina. Ocorre a excessiva sobreposição da ação da insulina em cães que recebem duas doses de insulina por dia, após inapetência prolongada e durante exercícios extenuantes. Também ocorre em gatos tratados com insulina que sofreram reversão para o estado não dependente de insulina (NELSON & COUTO, 2010). Corrêa, González e Silva (2010), no entanto, afirmam que existe um risco de hipoglicemia maior quando os cães recebem insulina uma vez ao dia, ao invés de duas, e quando apresentam bom controle glicêmico que resulta em valores reduzidos de glicemia no momento de uma nova administração de insulina. Esses cães, por

apresentarem bom controle glicêmico, geralmente recebem mínimo controle de glicemia durante meses.

O cérebro é especialmente sensível à deficiência de glicose, podendo ocorrer disfunção no sistema nervoso. Podem ocorrer sinais como nervosismo, confusão, tremores ou hiperexcitabilidade, o que pode levar a convulsões se não tratados. Alguns animais de estimação permanecem muito tranquilos, mesmo com níveis baixos graves de glicemia, outros tornam-se agressivos. Quando ocorrem situações de emergência os proprietários podem administrar soluções orais de glicose. Em casos graves de hiperdosagem de insulina, o veterinário pode ter que administrar um bólus de dextrose IV ou tratar o animal com uma dextrose intravenosa contínua (HOENIG, 2003).

8.3.3.2 Fenômeno de Somogyi

Segundo Nelson (1992), a hiperglicemia induzida pela insulina ou fenômeno de Somogyi ocorre quando se administra uma hiperdosagem de insulina a um paciente, o que provoca geralmente uma hipoglicemia subclínica, porém grave, seguida por significativa hiperglicemia. Nelson & Couto (2010) afirmam que para o diagnóstico do efeito Somogyi são necessárias demonstrações de hipoglicemia (inferiores a 80 mg/dl) seguidas de hiperglicemia (superiores a 300 mg/dl) após a administração de insulina.

8.3.3.3 Recorrência de sinais clínicos

Para Nelson & Couto (2010), a recorrência de sinais clínicos podem ser causada por fatores relacionados à administração de insulina pelo proprietário e à responsividade da insulina pelo paciente. Os fatores são os seguintes:

- Problemas com a técnica de administração pelo proprietário e tipo de insulina;
- Aplicação de subdosagem ou superdosagem de insulina (fenômeno Somogyi);
- Problemas com a diluição da insulina;
- Frequência de administração;
- Absorção inapropriada de insulina;
- Curta duração do efeito da insulina;
- Duração prolongada do efeito da insulina;
- Circulação de anticorpos ligados à insulina;

- Reações alérgicas à insulina;
- Distúrbios concomitantes que causam resistência á insulina.

8.3.4 Tratamento nos pacientes caninos

Conforme afirma Nelson (1985 apud FARIA, 2007 p.16), é necessário de 2 a 4 dias para que cães estabeleçam um equilíbrio da glicose após o início da administração de insulina ou após qualquer mudança no tipo ou posologia da insulina. Por isso eles não são criticamente monitorizados nos primeiros 2 ou 3 dias. A glicemia é mensurada uma ou duas vezes no período da tarde para se identificar uma sensibilidade significativa às doses aplicadas.

O paciente diabético deve ser reavaliado periodicamente até que se alcance um controle glicêmico satisfatório. É necessário que o proprietário administre a insulina e ,como de costume, alimente o animal pela manhã. Em seguida, o animal deverá ser levado ao hospital veterinário para que a glicemia seja monitorada a cada hora. A terapêutica será reajustada de acordo com os resultados destes estudos. Esta monitoração da glicemia avalia também a capacidade do proprietário em administrar a insulina, além de verificar a resposta do cão ao tratamento (HOENIG, 2002; NELSON, 1992).

A reavaliação do cão diabético é recomendada, inicialmente, uma vez a cada 7 a 15 dias até que se alcance um controle glicêmico satisfatório. Após o animal alcançar uma estabilização razoável, a sugestão é que os controles subsequentes sejam feitos a cada dois a quatro meses (HOENIG, 2002; NELSON, 1992).

Uma avaliação deverá ser feita antes das reavaliações programadas no caso de ocorrer qualquer uma das seguintes situações: cão apresentando sinais de hiperglicemia, glicosúria persistente, anorexia, apetite voraz, poliúria, polidipsia, cetonúria persistente ou qualquer doença concomitante (HOENIG, 2002; NELSON, 1992).

8.3.5 Tratamento nos pacientes felinos

Embora a maioria dos gatos diabéticos tenha uma capacidade mínima de secretar insulina no momento do diagnóstico, muitos irão recuperar níveis significativos de produção de insulina com terapia adequada, que tem o objetivo de reduzir a demanda de insulina. Esse tratamento geralmente alcança um melhor resultado através de uma combinação de insulina exógena e redução nos níveis de glicose na dieta. A remissão pode ocorrer em cerca de 30 a

80% dos pacientes, dependendo da amostra de gatos diabéticos examinadas e dos métodos de tratamento (CHURCH, 2006).

A remissão da diabetes significa um retorno na função das células beta pancreáticas, que decorre de uma reversão da toxicidade ocasionada pela hiperglicemia e/ou uma melhora na resistência insulínica periférica (RUCINSKY et al., 2010). Ocorre remissão em um número significativo de gatos, geralmente 1-3 meses após o estabelecimento de um bom controle glicêmico. (RAND, 1999).

As estratégias de monitoramento podem sofrer influência da persistência ou da resolução dos sinais clínicos. A principal preocupação para o gato recém-diagnosticado que está sendo tratado é o desenvolvimento de hipoglicemia em indivíduos que tem o potencial de entrar em remissão da diabetes em breve. Os felinos tratados com insulina de longa ação podem não mostrar sinais evidentes de hipoglicemia até que a glicemia alcance um nível perigosamente baixo, e por isso é importante identificar a hipoglicemia iminente com a mensuração doméstica de glicose sempre que possível (RUCINSKY et al., 2010).

Formas alternativas de tratamento são investigadas constantemente. Antagonistas de amilina têm sido propostos como um tratamento para reverter os efeitos prejudiciais das concentrações excessivas da amilina. O hormônio gastrointestinal peptídeo semelhante ao glucagon-1 pode também pode ser útil no tratamento de gatos diabéticos, devido ao seu efeito estimulante sobre a secreção e a síntese de insulina e a ausência de efeito hipoglicemiante substancial. (LUTZ, 1995)

8.3.5.1 Hipoglicemiantes orais

Para Zoran (2005), as indicações para terapia com hipoglicemiantes orais em gatos incluem DMNID, ausência de outras doenças subjacentes (p. ex., pancreatite), ausência de histórico de medicamentos diabetogênicos (p. ex., esteróides, progestágenos), peso corporal normal ou aumentado, ausência de cetonas e a preferência dos proprietários em administrar medicamentos por via oral ou preferência em não administrar insulina. A terapia hipoglicemiante oral não é recomendada como uma terapia apropriada em cães, a não ser que o cão tenha mostrado evidências de apresentar diabetes transitória que não seja devido ao diestro, hiperadrenocorticismismo, ou uso de esteróides exógenos.

Segundo Hess (2006), os objetivos gerais do tratamento com agentes hipoglicemiantes orais são os seguintes:

- 1) melhorar a secreção de insulina (p. ex., sulfonilureias);

- 2) melhorar a sensibilidade à insulina (p. ex., biguanidas, tiazolidinedionas); e
- 3) reduzir a absorção gastrointestinal de glicose (p. ex., inibidores da alfa glicosidase).

Em torno de 30% dos gatos diabéticos podem alcançar o controle glicêmico com uso isolado de hipoglicemiantes orais, entretanto se o controle glicêmico não for estabelecido dentro de 4 a 6 semanas, ou ocorra o desenvolvimento de cetonúria, a insulinoterapia deve ser instituída. Glipizida na dose de 2,5-5 mg/gato, VO, BID, é a medicação mais utilizada. Deve-se ser interrompida caso ocorra êmese, icterícia e anorexia (CRIVELLENTI, 2012). Glimiperide é um novo agente do grupo das sulfonilureias que parece ter menos efeitos colaterais que glipizida e tem a vantagem adicional de ser administrado uma vez ao dia, com dose de 1-2 mg (SCHERK, 2006). Uma alternativa é a Acarbose na dose de 12,5 a 25 mg /gato, VO, BID, junto com o alimento (geralmente associada à insulinoterapia). O uso de Metformina não é aconselhável em felinos (CRIVELLENTI, 2012).

8.4 MANEJOS NUTRICIONAL E CONTROLE DE PESO

Um programa alimentar tem como objetivo minimizar a hiperglicemia pós-prandial e impedir ou corrigir a obesidade. O alimento deve ser absorvido como glicose no sangue pronta para ser utilizada quando a insulina administrada exerce seu efeito máximo (NELSON, 1992).

Para reduzir os efeitos da glicemia pós-prandial, o melhor é fornecer diversas pequenas refeições, cerca de três ou quatro ao longo do dia, iniciando com a administração de insulina. Administrar a metade da ingestão diária total de calorias na ocasião da injeção de insulina e o restante aproximadamente 6 a 10 horas depois também constitui um protocolo aceitável (NELSON, 1992). Segundo Crivellenti, (2012), a manutenção da consistência no horário das refeições é fundamental, e deve ser ajustado ao intervalo da insulinoterapia (a cada 12 horas). Para reduzir o efeito da hipoglicemia 6 a 8 horas após a insulina, é possível optar por inserir uma pequena refeição intermediária ao longo do dia (cerca de 1/4 do total calculado para uma refeição), caso essa necessidade tenha sido verificada nos resultados da curva glicêmica.

Rucinsky et al. (2010), sugerem que a administração de refeições quatro vezes ao dia é o ideal para evitar a hipoglicemia clínica em gatos. Alimentadores automáticos são úteis para gatos que necessitam de várias refeições por dia para controlar o peso e o aporte de calorias. É

aceitável fornecer alimentação *ad libitum* para animais abaixo do peso ideal que estejam recebendo terapia insulínica.

Por se tratarem de carnívoros estritos, os felinos são inerentemente mais insensíveis à insulina e menos capazes de lidar com cargas de carboidratos do que outras espécies onívoras (CHURCH,2006). Isso torna clara a fraca adaptação destes animais para metabolizar grandes cargas de carboidratos. A preocupação primária é que as dietas comerciais para felinos contém uma grande quantidade de amido, estimulando o aumento nas taxas de glicose e frutossamina sanguíneas (VEIGA, 2005).

Deve-se tomar cuidados com os gatos diagnosticados com doença renal, pois as dietas ricas em proteínas podem ter um efeito prejudicial. Para estes gatos, o controle dietético da doença renal usando uma dieta restrita em proteínas deve tomar precedência sobre o controle dietético da diabetes. (RAND, 2007).

Nascimento (2008) realizou um experimento analisando a curva glicêmica em cães não diabéticos com diferentes tipos ração. Para um grupo foi fornecida ração *Weight Control Diabetic 30® (Royal Canin)* e em outro grupo foi utilizada a ração comercial Bravo® (Indústria Supra). Em ambos os grupos, os cães eram alimentados duas vezes ao dia, nos mesmos horários. Foi possível observar, ao final do estudo, que o grupo que recebeu ração dietética apresentou resultados mais satisfatórios, pois, os animais apresentaram manutenção ou redução do peso. Em um dos animais a perda de peso refletiu na curva glicêmica.

A redução de peso acarreta uma melhora na tolerância à glicose em animais obesos, provavelmente devido à melhora da resistência à insulina induzida pela obesidade. Normalmente a redução de peso efetiva requer a combinação da restrição calórica, por exemplo, pelo aumento no teor de fibras, e com o incremento do gasto calórico, através do exercício (VEIGA, 2005).

Para controlar o peso dos animais, deve-se instituir uma perda de peso inicial de 15%, calculando-se o conteúdo calórico diário para cães a partir da fórmula:

$$55 \times [\text{peso corporal inicial (kg)}^{0,75}]$$

Para gatos, a partir da fórmula:

$$30 \times [\text{peso corporal inicial (kg)}]$$

Há autores que relacionam o grau de atividade dos gatos às fórmulas $70 \times$ [peso corporal inicial (kg)] para animais fisicamente ativos e $50 \times$ [peso corporal inicial (kg)] para animais fisicamente inativos. Seguindo essas recomendações, os cães devem atingir a redução de peso em cerca de 6 semanas e os gatos, em torno de 18 semanas (VEIGA, 2005).

9 CETOACIDOSE DIABÉTICA

Trata-se da complicação mais grave da diabetes mellitus e pode se manifestar tanto no momento do diagnóstico como durante o tratamento da diabetes. Caracteriza-se por um estado de acidose metabólica gerada por um excesso de corpos cetônicos que são, por sua vez, resultado da ausência ou falta de ação da insulina (MÉLIAN, 2009)

A cetoacidose pode ser precipitada por doenças concomitantes, especialmente infecções (RAND, 2007). Segundo Reusch (2012), alterações mais graves são a desidratação (devido a diurese osmótica, vômitos e anorexia), hiperosmolaridade (devido a hiperglicemia e a perda de água) e a acidose metabólica (pelo aumento da cetogênese).

9.1 TRATAMENTO DA CETOACIDOSE

Os objetivos principais do tratamento da CAD são: fluidoterapia, suplementação de eletrólitos, administração de insulina e tratamento de doenças concomitantes (REUSCH, 2012).

9.1 FLUIDOTERAPIA

O intuito de instituir a fluidoterapia é corrigir a desidratação e diminuir a concentração de glicose no plasma através do aumento da filtração glomerular, mesmo na ausência de terapia insulínica. A reposição do déficit de fluido deverá ser feita em 24 a 48 horas, através de um cateter intravenoso, podendo ser utilizado Ringer Lactato ou solução salina 0,9 % (SOUZA, 2000). Segundo Reusch (2012), a solução salina isotônica é considerada o fluido de eleição porque a maioria dos pacientes apresentam-se com hiponatremia.

A determinação do volume inicial e a velocidade de administração do líquido se dá pela avaliação do grau de choque, deficiência da desidratação, necessidades de manutenção do paciente, concentração de proteínas no plasma, e presença ou ausência de cardiopatia. Cães ou gatos com CAD geralmente apresentam entre 6 e 12% de desidratação (NELSON, 1992). Se o paciente não for acometido por ICC grave e IRA sugere-se utilizar de 15-20 ml / kg / hora ou 20 % do cálculo total de fluido na primeira hora, seguido de 30 % do cálculo nas próximas horas. Os 50 % restantes devem ser administrados nas 18 horas seguintes, com o intuito de corrigir o déficit em 24 horas.

Se houver hiperosmolaridade, é melhor optar pela solução de NaCl 0,45 %. Tendo corrigido o déficit de fluído, instituir fluidoterapia de manutenção (CRIVELLENTI, 2012).

9.2 INSULINOTERAPIA

Um aspecto importante no tratamento da CAD é o tratamento com insulina para reduzir a hiperglicemia. O ideal é a utilizar insulinas de rápida ação, sendo que a insulina regular (ou insulina R) é a terapia de eleição. A meia-vida da insulina R, administrada pela via IM, é de duas horas, portanto, utilizam-se baixas doses. (CLIVELLENTI et al. , 2009 citando BARONE et al., 2007).

O protocolo a seguir é sugerido por Reusch (2012):

É administrada insulina de ação curta via IM com dose de 0,05-0,1 U / kg por hora e a glicemia é medida antes de cada aplicação. O desejável é que a glicemia diminua 3-4 mmol / l por hora, até que se alcance uma glicemia entre 12 e 15 mmol / l. Caso a concentração de glicose no sangue diminuir para menos de 12 mmol / l, adiciona-se glicose ao fluido intravenoso para fazer uma solução de glicose a 5% (p. ex., 100 ml de glicose 50% para 1000 ml de NaCl 0,9%). A insulina de curta ação é então administrada a cada 4 - 6 horas a uma dose de 0,1-0,3 U / kg, via SC.

9.3 SUPLEMENTAÇÃO DE POTÁSSIO

As concentrações séricas de potássio nos animais podem estar baixas, normais ou elevadas, o que depende da duração da doença, nutrição prévia e função renal. É extremamente importante que o clínico conheça a concentração sérica de potássio no paciente (NELSON, 1992), que deve ser monitorado através de ECG (CRIVELLENTI, 2012). Nos cães e gatos que apresentam CAD e hipocalemia, uma terapia agressiva de reposição de potássio é necessária para repor as deficiências e para impedir que piore a hipocalemia após o início da administração de insulina (NELSON, 1992).

Caso não seja possível obter uma mensuração precisa, pode-se administrar 40 mEq de potássio para cada litro de solução intravenosa, em que 50% do potássio deve estar na forma de cloreto e os outros 50% na forma de fosfato de potássio (CRIVELLENTI, 2012).

9.4 SUPLEMENTAÇÃO DE FOSFATO

Assim como o potássio, o fósforo também é desviado dos tecidos para o compartimento extracelular, provocando grave deficiência corporal total de fósforo pelas perdas excessivas na urina. Em pacientes com CAD não tratado, as concentrações de fósforo estão geralmente normais ou elevadas. No entanto, em quase todos os pacientes há uma queda progressiva na concentração sérica de fósforo durante a terapia, podendo reduzir a níveis extremos dentro de 12 a 24 horas (NELSON, 1992).

É recomendada a reposição terapêutica de fósforo quando forem verificados sinais clínicos ou hemólise, ou ainda, se houver redução na concentração sérica de fósforo para menos de 1,5 mg/ dl. Recomenda-se uma dosagem de fosfatos para reposição de 0,01 a 0,03 mmol/ kg/ hora, de preferência administrada em fluido IV sem cálcio. Em cães com hipofosfatemia grave pode ser necessário aumentar a dose para 0,03 a 0,12 mmol/ kg/ hora. É importante a monitorização inicial da concentração sérica de fósforo a cada 8 a 12 horas e o ajuste da infusão do fosfato conforme a necessidade (NELSON & COUTO, 2010).

9.5 SUPLEMENTAÇÃO COM BICARBONATO

A necessidade de tratamento com bicarbonato deve ser avaliada com muito critério (CRIVELLENTI, 2012). Para determinar a necessidade de tratamento com bicarbonato deve-se verificar a apresentação clínica do cão ou do gato em conjunto com o bicarbonato plasmático ou a concentração venosa de CO₂ (NELSON & COUTO, 2010). Os pacientes que se apresentam alertas provavelmente tem pH normal ou quase normal no líquido cefalorraquidiano, e a acidose será corrigida pela insulinoterapia e fluidoterapia. Deve-se iniciar o tratamento com bicarbonato quando a concentração plasmática de bicarbonato for de 11 mEq/l ou menos (CO₂ venoso total inferior a 12). Caso não for possível verificar a concentração de bicarbonato, suplementar somente se o paciente estiver em coma. A administração deve ser lenta, e apenas parte da deficiência de bicarbonato deve ser corrigida nas primeiras horas de tratamento. Abaixo se apresenta a fórmula para reposição de bicarbonato:

$$\text{mEq bicarbonato} = \text{peso (kg)} \times 0,4 \times (12 - \text{valor do bicarbonato do paciente}) \times 0,5$$

Quando o bicarbonato no plasma alcançar um nível acima de 12 mEq /l, a suplementação deve ser suspensa imediatamente (CRIVELLENTI, 2012).

9.6 ALIMENTAÇÃO

Crivellenti (2012) recomenda utilizar o suporte nutricional via sonda nasogástrica, esofágica ou gástrica nos pacientes que não apresentarem mais episódios de vômito e a glicemia estiver próxima a 200 mg/dl, como forma de acelerar a recuperação desses pacientes.

10 PROGNÓSTICO

Para que haja um manejo bem sucedido do animal diabético é necessário comprometimento e uma excelente comunicação entre veterinário e cliente a respeito do tratamento, cuidados domiciliares, consultas para acompanhamento e custos. A DM é uma doença dinâmica que requer educação frequente e pode ser bem manejada com um empenho adequado do proprietário, monitoração e uma boa compreensão das variáveis possíveis de serem controladas. (RUCINSKY et al., 2010).

A média de sobrevida de um cão diabético é em torno de 3 anos a contar da data do diagnóstico. Se receberem os cuidados necessários e avaliados periodicamente pelo veterinário, no entanto, cães que sobrevivem aos seis primeiros meses podem sobreviver com uma boa qualidade de vida por mais 5 anos (NELSON & COUTO, 2010).

Cook (2012) ressalta que apesar de tratar cães e gatos com DM poder se tornar um desafio, muitos pacientes apresentam bons resultados, e satisfação do proprietário é geralmente elevada. A comunicação efetiva entre os veterinários e o cliente é essencial, assim como a percepção do proprietário sobre a qualidade de vida do animal é o que acabará por determinar o resultado.

11 PROFILAXIA

Pöppl (2012) verificou que a castração de fêmeas caninas e a alimentação estrita a base de ração são importantes fatores de proteção para DM em cães. Apesar de seu estudo não ter demonstrado significância estatística para os fatores saúde oral e atividade física frequente o autor afirma que existe plausibilidade biológica para incluir essas orientações como ferramentas para uma vida saudável e contra o desenvolvimento de diabetes.

12 CONCLUSÕES

Embora a diabetes mellitus seja uma doença complexa em que vários fatores complicadores possam estar envolvidos, é possível providenciar aos animais diabéticos um tratamento adequado e uma boa qualidade de vida com os recursos disponíveis atualmente.

É fundamental que o proprietário de um paciente diabético se comprometa e tenha disciplina com o tratamento, assim como a comunicação com o veterinário e as avaliações clínicas periódicas.

Existem diferenças importantes na maneira como se desenvolve a DM entre os pacientes caninos e felinos, e é imprescindível ao clínico compreender essas diferenças e procurar estar constantemente atualizado para o manejo adequado e um tratamento bem sucedido desses animais, assim como fazer o possível para esclarecer e facilitar a rotina dos pacientes e seus proprietários.

REFERÊNCIAS

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at great risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.3, p. 211-228, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acesso em: 15 dez. 2013.

BARONE, B. et al. Cetoacidose diabética em adultos –atualização de uma complicação antiga. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, Rio de Janeiro, v.51, n.9, p.1434-1447, 2007 Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302007000900005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt > Acesso em 18. dez. 2013

BARROS, E.V.M. **Diabetes melito canino**. Trabalho monográfico de curso (pós graduação “Lato Sensu” em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais) Universidade Castelo Branco, Campo Grande, Novembro 2006. Disponível em : <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Diabetes%20Melito%20Canino%20-%20Evania%20Marcia%20Silva%20Barros.PDF> > Acesso em: 03. Jan. 2014.

BOYSEN, S.R. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.38, p.699-717, 2008

BROOKS, D. E. Emergencias oculares In :**Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA** , Sep. 30-Oct. 3, 2010 - Barcelona, Spain. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2010/lectures/spa/Brooks3.pdf>> Acesso em 29 dez.2013

CANEY, S.M. Pancreatitis and diabetes in cats . **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. 2013 Mar;43(2):303-17.

CAPEN, C. C. Sistema Endócrino. In: CARLTON, W. W.; MACGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thompson**. 2.ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 1998..

CARVALHEIRA, J.B.C; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 46 n° 4 Agosto 2002, p 419-425. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n4/12797.pdf> >Acesso em: 03 jan.2014

CHURCH, D. Feline Diabetes mellitus In: **Proceedings of the 31st Congress of the World Small Animal Veterinary Association** October 11, 2006, Prague. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture1/Church1.pdf?LA=1> > Acesso em: 28 dez. 2013.

COOK , A. K. Monitoring Methods For Dogs And Cats With Diabetes Mellitus **Journal Of Diabetes Science Technology**.2012 May; 6(3): 491–495. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440050/>> Acesso em: 24 dez. 2013.

CORRÊA, M.N.; GONZÁLEZ, F.H; SILVA, S.C. **Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos**. Editora da Universidade Federal de Pelotas, 2010. 520 p.

CRIVELLENTI, L.Z. Cetoacidose diabética canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, 2009. Disponível em : < <http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n1/a437cr1848.pdf> > Acesso em 30. Dez.2013

CRIVELLENTI, S.B. Endocrinologia. In: Crivellenti, L.Z.; Crivellenti, S.B. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. 1 ed. , Editora MedVet, São Paulo, 2012. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/cr/2009nahead/a437cr1848.pdf>> Acesso em 03.jan. 2014

FARIA, P. F. Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinaria Brasílica**, v.1, n.1, p.8-22, 2007 Disponível em: < <http://periodicos.ufersa.edu.br/revistas/index.php/acta/article/view/258/98> > Acesso em 10 Dez. 2013.

HERRTAGE, M.E. New strategies in the management of feline diabetes mellitus In: **Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress** São Paulo, Brazil Small Animal World Association, 2009. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/8.pdf?LA=1>> Acesso em: 22 dez.2013

HESS, R.S. Use of Oral Hypoglycemics in Diabetic Dogs and Cats In: **Proceedings of North American Veterinary Conference**, Orlando, 2006. v.20. p.409-412. Disponível em: < <http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/NAVC/2006/SAE/144.pdf> > Acesso em 04 jan. 2014.

HOENIG, M. Diabetes in pets. **Diabetes voice**. v. 48,1.ed, Março de 2003. Disponível em: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_95_en.pdf> Acesso em 04 Jan. 2014.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology** 2002, 197:221-229. Disponível em: <<http://docenti.unicam.it/tmp/917.pdf>.> Acesso em 29. Dez. 2013.

_____. Diabetes Mellitus and Testing in the Dog and Cat In: **56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) and 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP), Boston**, 2005. Disponível em <<http://www.ivis.org/docarchive/P2216.1205.pdf>> Acesso em 03. dez. 2013.

LOSTE A, MARCA MC. Study of the effect of total serum protein and albumin concentrations on canine fructosamine concentration. **Can J Vet Res**.1999; 63(2):138–141.

LUTZ, T.A.; RAND J.S. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. **The veterinary clinics of north america. Small animal practice**. 1995. May;25(3):527-52. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> acesso em: 03. Jan. 2014.

MARSHALL, R.D.; RAND, J.S.; MORTON, J.M. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. **Journal of feline medicine**

and surgery. 2009 aug;11(8):683-91. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> acesso em: 21 dez.2013

MELIÁN,C. Urgencias Endocrinas. **Journal Latinoamericano de Medicina Veterinaria de Emergencia y Cuidados Intensivos**. 1(2) 2009, pp 67 - 80 Disponível em :
<<http://www.ivis.org/journals/laveccs/2009/1-2/laveccs2.pdf>> Acesso em 09 jan. 2013.

MOROUÇO, P.J.F. **Diabetes mellitus felina – proposta de protocolo de monitorização da glicemia em ambulatório**. Dissertação (Mestrado em medicina Veterinária) Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2008. Disponível em:
<www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/956/1/Diabetes%20Mellitus%20Felina.pdf> Acesso em 23dez.2013

NASCIMENTO M. A. et. al., Verificação da curva glicêmica em cães não diabéticos com diferentes tipos de alimentação. **Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente**: v. XI, n. 12, Ano 2008. Disponível em:
<<http://sare.unianhanguera.edu.br/index.php/anuic/article/viewArticle/655>> Acesso em : 15 dez. 2013

_____. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: Ettinger, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo:Manole ,1992.

_____. Diabete melito. In: ETTINGER, J.S., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. Manole, São Paulo, SP, 1997.

NELSON, R.W.; COUTO,C.G. **Medicina interna de pequenos animais** 4 ed., Elsevier Editora, Rio de Janeiro, 2010.

O'BRIEN. T.D. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. **Molecular and cellular endocrinology**. 2002. Nov 29;197(1-2):213-9. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acesso em: 03. Jan. 2014.

PÖPPL A. G.; GONZÁLEZ ,F.H.D. Aspectos epidemiológicos e clínico laboratoriais da Diabetes mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**. 2005. v.33, n.1, p. 33-40, Disponível em:<<http://www.ufrgs.br/actavet/33-1/artigo605.pdf>> Acesso em: 08 dez. 2013.

PÖPPL, A.G. **Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães**. Tese (Doutorado em ciências veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. 214 f. Disponível em:
<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/65672/000870400.pdf?sequence=1>> Acesso em: 18 dez.2013.

RAND, J. Current understanding of feline diabetes: part 1, pathogenesis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 1999. Sep;1(3):143-53, Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acesso em: 03. Jan. 2014.

_____. Feline Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Principles of Therapy. **The North American Veterinary Conference**, Orlando, 2007. p. 375-377. Disponível em:
<<http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/NAVC/2007/SAE/130.pdf>> Acesso em 23 dez. 2013.

_____. Management of feline diabetes mellitus: part 2 : what diet should i choose & how do i manage problem cats? **The North American Veterinary Conference** , Orlando, 2007. p. 381-382. Disponível em:

<<http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/NAVC/2007/SAE/132.pdf> > Acesso em 19 dez. 2013.

REUSCH CE, Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. **J Am Vet Med Assoc.**1999;215(9):1297–1300.[PubMed] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553441>> Acesso em 02 jan. 2014.

REUSCH, C. E. How do i treat diabetic ketoacidosis? **Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional de AVEPA** Oct. 18-21, 2012 - Barcelona, Spain. Disponível em : <<http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2012/lectures/eng/43.pdf>> Acesso em 02. Jan. 2014

RICHTER M, GUSCETTI F, SPIESS B. Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats.**Am J Vet Res.**2002;63(11):1591–1597. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428672>> Acesso em: 02 jan. 2014.

RUCINSKY, R., et al. AAHA Diabetes management guidelines for dogs and cats. **Journal of American Animal Hospital Association**, 2010, v.46, pg. 215-224. Disponível em: <<http://www.aahanet.org/PublicDocuments/AAHADiabetesGuidelines.pdf>> Acesso em: 18 fev. 2013

SCHERK, M. Diabetic management in the senior cat. **Proceedings of the North American Veterinary Conference**, Orlando, 2006. v. 20. p.428-432 Disponível em <<http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/NAVC/2006/SAE/150.pdf> > Acesso em: 28 de. 2013.

SERÔDIO,A.T. ; CARVALHO, C.B.; MACHADO, J.A. Glicemia em cães (Canis familiaris) com glucômetro digital portátil e teste laboratorial convencional . **Jornal Brasileiro de Ciência Animal** 2008 v. 1, n. 1, p. 25-34 Disponível em: <http://www.jbca.com.br/v1n1/artigo3/3_glicemia.> Acesso em 21 dez. 2013.

SOUZA, V. C. Diabete mellitus em felinos. **Cães e Gatos**. n. 92, p. 20 – 30, jul./ago. 2000.

THOMPSON M.D, ET AL. Comparison of glucose concentrations in blood samples obtained with a marginal ear vein nick technique versus from a peripheral vein in healthy cats and cats with diabetes mellitus.**J Am Vet Med Assoc.** 2002; 221(3):389–392. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> Acesso em 02 jan. 2014.

VEIGA, A. Obesidade e Diabetes Mellitus em pequenos animais. In: González, FH.D., Santos, A.P. (eds.): **Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005. pp.82-91. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17307/000456119.pdf?sequence=1>> Acesso em: 17 dez. 2013.

ZORAN, D.L. Insulin resistance In: **Proceeding of the North American Veterinary Conference** Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida p.332 Disponível em:
<<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/127.pdf?LA=1>> Acesso em: 20 dez. 2013

_____. Management of diabetes mellitus – parts I & II. **North American Veterinary Conference**, Orlando, 2005. p.334-337. Disponível em:
<www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/128.pdf?LA=1> Acesso em 05 dez. 2013.